

<https://helda.helsinki.fi>

Osteosarkooma - suurikokoisten koirien pahanlaatuinen luusyöpä

Autio, Karoliina

2021

Autio , K & Seppänen-Kaijansinkko , R 2021 , ' Osteosarkooma - suurikokoisten koirien pahanlaatuinen luusyöpä ' , Mustis-lehti , Vuosikerta. 2021 , Nro 1 , Sivut 9-15 .

<http://hdl.handle.net/10138/333639>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.



MUSTIS

Suomen Mustaterrierit ry:n jäsenlehti

1/2021

Osteosarkooma

– suurikokoisten koirien pahanlaatuinen luusyöpä

Osteosarkooma on pahanlaatuinen, tavallisesti suurilla koirilla esiintyvä luukasvain. Syöpä todetaan yleensä pitkissä putkiluissa kuten olka- ja varttinäluussa, mutta sitä voi esiintyä muuallakin luustossa kuten leukaluussa tai nikamissa. Hoitona on leikkaus, mikä raajoissa useimmiten johtaa jalan amputaatioon. Koska kasvain lähettää jo aikaisessa vaiheessa etäpesäkkeitä, yhdistetään leikkaukseen yleensä myös solusalpaajahoidot. Eliniän ennuste jää usein hoidoista huolimatta alle vuoteen, minkä vuoksi tarvitaan lisää tutkimustietoa tehokkaampien hoitokeinojen löytämiseksi.

Osteosarkooma – koiran yleisin luukasvain

Osteosarkooma (OS) on tavallisin koirilla tavattava luukasvain ja jopa 85 % luun pahanlaatuisista kasvaimista on OS:ia. Luukasvaimia tavataan eniten keski-ikäisillä ja vanhemmilla suurikokoisilla koirilla keski-ikä ollessa seitsemän vuotta, mutta myös nuoret koirat voivat siihen sairastua – toinen esiintyvyyshuippu nähdäänkin 1,5-2-vuotiailla koirilla. Isoilla koirilla syöpä tavataan eniten raajoissa ja vain 25 % esiintyy muualla luustossa. Eräissä tutkimuksissa vain 5 % osteosarkoomista esiintyi < 15 kg painoisilla koirilla; pienikokoisilla yli puolet kasvaimista sijaitsi muualla luustossa kuin raajoissa.

Jättirotut tyyppirotuja

Tyypillisiä OS:an sairastuvia koirarotuja on bernhardilaiset, tanskandoggit, irlanninsetterit, dobermannit, rottweilerit, saksanpaimenkoirat ja kultaiset noutajat. Itse rotu

ei kuitenkaan näytä olevan yhtä suuri altistava tekijä kuin koiran korkeus.

Uroskoirat ovat alttiimpia saamaan luukasvaimia, lukuun ottamatta bernhardilaisia, tanskandoggeja ja rottweilereita, joissa nartuilla esiintyvyys on suurempi. Leikkaamattomat koirat ovat usein yliedustettuna sairastuneissa koirissa – poikkeuksena alle vuoden iässä steriloidut/ kastroidut rottweilerit, joilla on todettu lähes nelinkertainen riski saada OS kuin leikkaamattomilla koirilla.

Kaukana kyynänpäästä – lähellä polvea

OS esiintyy puolet yleisemmin etujaloissa kuin takajaloissa ja tavallisimmat paikat ovat kaukana kyynänpäästä eli olkaluun yläosassa ja varttinäluun alaosassa ja polven lähellä eli reisiluun alaosassa ja sääriluun yläosassa. Noin neljännes kasvaimista on muualla luustossa kuin raajoissa ja tavallisimpia paikkoja ovat alaleuka, jossa todetaan reilu neljännes ja yläleuka, jossa tode-

taan reilu viidennes raajojen ulkopuolella sijaitsevista OS:sta. Viisitoista prosenttia sijaitsee nikamissa, 14 % kallon litteissä luissa, 10 % kylkiluissa ja 9 % nenäontelon luissa ja 6 % lantionluissa. OS voi esiintyä myös muualla elimistössä kuin luissa kuten maitorauhasissa, maksassa tai pernassa. Kuva 1. Syy tuntematon

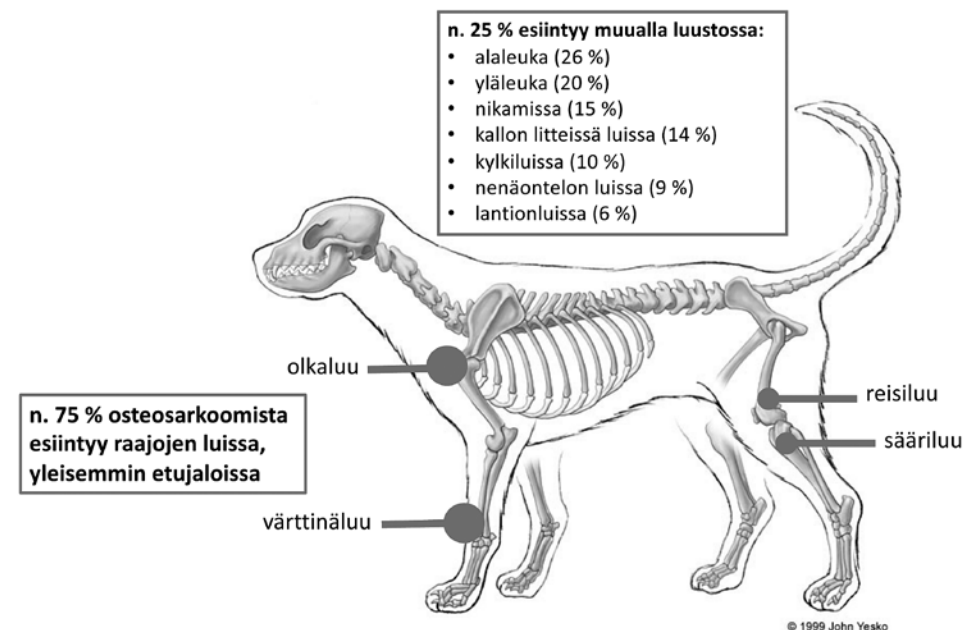
OS:n, kuten lähes kaikkien muidenkin koirien syöpien, syy jää yleensä avoimeksi. Syytä on etsitty viruksista luutulehdukseen ja murtumista niiden korjauksissa käytettyihin implantteihin sekä sädehoitoon. Eräs teoria epäilee kasvunaikana kasvulinjoihin kohdistavan pienen jatkuvan vaurion altistavan OS:lle, koska kasvain esiintyy tällä alueella.

Syövän syy on harvemmin mikään yksittäinen tapahtuma, vaan geneeissä tapahtuu useita erilaisia mutaatiota kuten niin kutsuttujen syövän estäjägeenin lamaan-

tumista ja esisyöpägeenin aktivoitumista ennen kuin syöpä pääsee kehittymään. Viitteitä perinnölliseen alttiuteen osteosarkoomalle on löydetty mm. greyhoundien, rottweilereiden, irlanninsusikoirien ja skotlanninhirvikoirien perimästä.

Oireena ontuma tai kova kyhmy

Tavallisin oire raajan OS:ssa on ontuma ja/ tai turvotus kasvaimen alueella. Ontumaa voi edeltää jokin pieni onnettomuus kuten liukastumien autosta pois hypätessä, minkä vuoksi luusyöpä voidaan alkuvaiheessa sekoittaa nivelpuutauksi tai pehmytkudosvaurioon. Syövän edetessä jalassa todetaan useimmiten aristava, kova kyhmy putkiluiden päässä kasvulinjan lähellä. Kasvaimella korvautunut luu ei ole yhtä kestävä kuin terve luu, mikä voi aiheuttaa myös patologisen murtuman, mutta niitä nähdään onneksi melko harvoin.



1. Osteosarkooman yleisimmät esiintymispaikat esiintyminen koirilla. Kuva Bettina Mannerström (luvalla muokattu alkuperäisestä).

Muualle luustossa sijaitsevien OS:ien oireet riippuvat täysin kasvaimen paikasta. Luissa voidaan todeta kyhmy ja esim. leu-
kaluissa syöminen ja pureminen voi olla vaikeaa, kun taas nikamissa kasvain voi johtaa jopa halvaantumiseen. Kallon luissa ja kylkiluissa tavallisin oire on kova kyhmy, lantion luissa syöpä voi johtaa esim. ulostamisvaikeuksiin.



2. Terve oikea sääriluu (a), jossa luun pinta on ehjä ja tasainen. Samalla koiralla todettiin osteosarkooma vasemman sääriluun alaosassa (b), jossa näkyy kasvaimen lisäksi voimakasta uudisluumuodostusta on todettavissa. Kuva: Evidensia Eläinsairaala Tammisto.

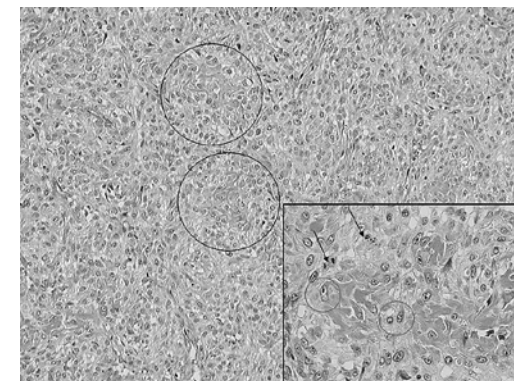
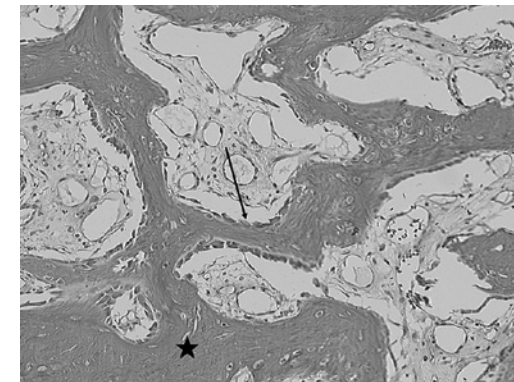
Epäily osteosarkoomasta – miten edetä?

Kliininen epäily OS:sta syntyy usein jo esitietojen ja yleistutkimuksen perustella – tyypillisin potilas on isokokoinen on-
tuva koira, jolla on putkiluun päässä aris-
tava kyhmy. Röntgenkuvissa todetaan aggressiiviselle luustomuutokselle tyypil-
liset löydökset; luun syöpymää, uudisluu-
muodostusta, luun normaali rakenne on
tuhoutunut ja ympärillä on pehmytkudos-
turvotusta. (Kuvat 2a ja 2b, Kuva 3).



3. Röntgenkuva 6-vuotiaan bernhardinkoiran vasemman etujalan värttinäluun alaosan osteosarkoomasta. Alueella näkyy voimakasta uudisluumuodostusta ja luun normaali rakenne on tuhoutunut. Muutos ei kuitenkaan ylitä niveltä. Kuva: Evidensia Eläinsairaala Tammisto.

Luukasvainepäilyn varma diagnoosi edellyttää röntgenkuvien lisäksi koepalan ottoa muutosalueelta (Kuva 4). Tärkein erotusdiagnoosi röntgenissä on luun sienitulehdus, mitä kuitenkin tavataan äärimmäisen harvoin pohjoisilla leveysasteilla. Tämän takia koepalan ottaminen ei ole täysin välttämätöntä ennen amputaatiota, jos koira on asunut vain Suomessa.



4. Mikroskooppikuvat, jotka patologi analysoi: (a) Normaali luukudos koostuu säännöllisistä luurakenteista (tähti) joita peittää ohut solukerro (nuoli). Luuydin erottuu löyhänä kudoksena tiiviiden luurakenteiden seassa. (b) Osteosarkoomakudoksessa on runsaasti kasvainsoluja ja vähäisesti luun väliainesta vaaleanpunertavana materiaalina solujen välissä (mustat ympyrät). Lähikuvassa näkyy useita jakautuvia soluja (nuolet) sekä voimakasta soluja tumakoon vaihtelua kasvainsoluissa (punaiset ympyrät); molemmat viitteitä pahanlaatuisesta kasvaimesta. Kuva: Pernilla Syrjä, Helsingin yliopisto

Etäpesäkkeet piilevinä diagnoosihetkellä

Vaikka osteosarkooma on hyvin aggressiivinen kasvain ja suurin osa koirista kuolee etäpesäkkeiden vuoksi, vain 15 % potilaista löytyy etäpesäkkeitä diagnoosihetkellä. Tavallisimmin etäpesäkkeet sijaitsevat keuhkoissa, minkä vuoksi myös keuhkot tulee röntgenkuvata. (Kuva 5a ja 5b).

Nykyään myös eläinpuolella yleistynyt tietokonetomografia (TT) on tarkempi kuvaustapa, jolla saatetaan havaita kasvainmuutoksia tai niiden etäpesäkkeitä jo ennen kuin ne näkyvät röntgenkuvissa.

Verinäytteiden perusteella ei diagnoosia

Verinäytteissä ei yleensä todeta spesifiä luusyöpään viittaavia muutoksia, mutta joskus luusta erittyvä alkaalinen fosfaasi entsyymi (alkp/ afos) voi olla koholla. OS voi myös aiheuttaa lievää anemiamia, tulehdussolujen ja -proteiinien nousua sekä, jos kasvain on levinnyt sisäelimiin, voivat kyseiset elinarvot nousta.

Luusyövän leviäminen sisäelimiin on harvinaista ja niitä todetaan vain muutamalla prosentilla koirista.

Jos paikallinen imusolmuke on suurentunut, otetaan siitä ohutneulanäyte kasvaimen leviämisen varalta, vaikka OS harvemmin leviää imuteihin.

Muualla luustossa esiintyvien OS kanssa koepala ja TT ovat usein tarpeellisia diagnoosin saamiseksi ja kasvaimen laajuuden arvioimiseksi. Erotusdiagnooseina kysymykseen tulevat lähinnä luutulehdus tai muut kasvaimet.



5. a,b. Osteosarkoomalle tyypilliset etäpesäkkeet näkyvät keuhkoissa (vaaleat soikeat ja pyöreät tiivistymät, nuolet). Kuva: Evidensia Eläinsairaala Tammisto.

Hoito

Amputaatio – kolmijalkaisuus harvoin ongelma

OS:n hoitona on kasvaimen kirurginen poisto, mikä raajan kohdalla yleensä tarkoittaa jalan amputaatiota.

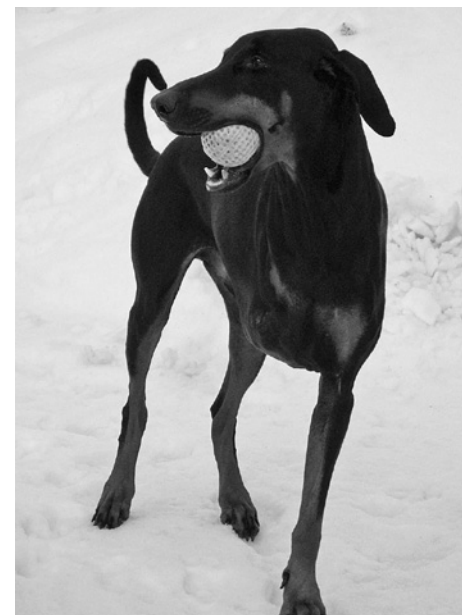
Jalan amputaatio voi kuulostaa radikaalilta toimenpiteeltä, mutta koira tulee yleensä loistavasti toimeen kolmella jalalla, mikäli sillä ei ole vakavaa nivelrikkoa tai muita sairauksia jäljelle jäävissä jaloissa. Jalan amputaatio poistaa tehokkaasti syövän aiheuttaman paikallisen kivun. (Kuva 6). Amputointialueen haamukipu vaikuttaa onneksi harvinaiselta. Raajaa säästävät kirurgiatekniikat eivät toistaiseksi ole olleet käytössä Suomessa.

Raajan amputaatiolla saavutettua elinajanodotetta voidaan pidentää lisäämällä hoitoon solusalpaaja- eli sytostaattikuri leikkauksen jälkeen. (Kuva 7).

Elämänlaatu yleensä hyvää sytostaattihoitojen aikana

Koirien sytostaattihoitoja verrataan helposti ihmisten rankkoihin syöpähoitoihin. Koirilla syöpähoitojen tarkoitus on saavuttaa niille lisää hyvänlaatuista elinaikaa, minkä takia sytostaattien annokset pidetään kohtuullisina. Tämän takia vakavat sivuvaikutukset ovat harvinaisia ja elämänlaatu säilyy hyvänä myös hoitojen ajan, mutta valitettavasti myös hoidon teho huononee.

Tavallisimpia solusalpaajien haittavaikutuksia ovat pahoinvointi, ruokahaluttomuus, oksentelu ja ripulointi. Nämä ilmenevät tyypillisemmin 2–5 pv hoidon jälkeen. Yleensä oireet ovat lieviä ja menevät ohi muutamassa päivässä pahoinvointinestolääkityksellä, mutta joskus koira voi vaatia eläinlääkärin apua, jolloin niille



6. Zero, 8-vuotias dobermanniuros, elää täyttä elämää kolmijalkaisena. Oikea etujalka amputoitiin väärtinälään osteosarkooman vuoksi. Kuvaaja: Suvi Koivunen.



7. Ukko-snautserin vasen etujalka amputoitiin 7,5 vuotiaana. Jo leikkausta seuraavana päivänä koira käveli. Ukko sai myös solusalpaajahoidon. Kuvissa 4,5 vuotta myöhemmin, 12-vuotiaana, Ukko elää lasten seuralaisena innokkaana mukana uiden ja leikkien. Fysioterapiaa Ukko saa nykyisin kerran kuukaudessa ja koska se asuu maalla, se saa liikkua vapaana luonnossa. Vaikka olkaluun osteosarkooman ennuste on yleensä melko huono, pienillä koirilla se on suuria parempi. Kuva: Anna Sunio

yleensä annetaan pistoksina pahoinvoinnintestolääkettä sekä nesteitä.

Toinen tavallinen haitta sytostaattihoidoista on matala valkosoluarvo eli neutropenia, joka esiintyy 1–2 viikon kuluttua hoidosta. Useimmiten alhainen arvo todetaan oireettomalla koiralla, jolloin eläinlääkäri muuttaa kyseisen potilaan lääkemääriä. Joskus harvoin valkosolut voivat kuitenkin laskea niin mataliksi, että koira voi saada verenmyrkytyksen. Oireina ovat tavallisesti väsymys, ruokahaluttomuus ja kuume. Tämä vaatii aina eläinlääkärin hoitoa klinikalla, mutta onneksi vakava tilanne vastaa yleensä hyvin hoitoon ja on harvinainen sivuvaikutus.

OS:n hoitoon käytettävät sytostaatit annetaan yleensä 3 viikon välein 4–6 kertaa hoitoprotokollasta riippuen.

Kivun lievitys tärkeää

Luukasvaimet aiheuttavat useimmiten voimakasta kipua, minkä vuoksi kivun hallinta on äärimmäisen tärkeää. Täysin kivuttomaksi lemmikkiä tuskin kuitenkaan saadaan ilman kasvaimen kirurgista poistoa, minkä vuoksi lopetusta kannattaa harkita heti kun kipua ei enää saada kuriin. Perinteisiin tulehduskipulääkkeisiin yhdistetään yleensä jo alkuvaiheessa kroonisen kivunhoitoon käytettäviä lääkkeitä.

Ihmisten osteoporoosin hoitoon käytettäviä aminobisfosfonaatteja voidaan käyttää ehkäisemään luun haurastumista ja lievittämään kipua. Lääkkeet annetaan suonensisäisesti tiputuksena yleensä 4 viikon välein. Sädehoitoa voidaan myös käyttää, mutta sitä ei ole kirjoitushetkellä Suomessa lemmikeille saatavilla.

Paraneminen epätodennäköistä

OS on useimmiten nopeasti etenevä kivulias kasvain, joka lähettää aikaisessa vaiheessa etäpesäkkeitä. Pelkällä amputaatiolla koirat yleensä menehtyvät 4–5 kk:ssa etäpesäkkeisiin. Mikäli hoitoon lisätään vielä sytostaattihoidoita, jää keskimääräinen elinikä hieman alle vuoteen. Kahden vuoden kuluttua diagnoosista koirista on elossa noin 20 %. Ilman hoitoja päädytään usein lopetukseen melko pian, koska kivun hallinta on haastavaa.

Muualla kuin raajoissa sijaitsevien kasvainten ennusteeseen vaikuttaa merkittävästi pystytäänkö ne kokonaan poistamaan leikkauksella. Pienikokoisilla koirilla ennuste on parempi kuin suurilla. Päässä sijaitsevat OS:t eivät lähetä yleensä yhtä helposti etäpesäkkeitä kuin raajoissa sijaitsevat. (Kuva 8a, b)

Ennustetta huonontaa koiran nuori ikä, kookas kasvain ja kasvaimen sijainti olkai- tai lapaluussa. Mikäli koiralla todetaan etäpesäkkeitä diagnoosihetkellä, on eliniän ennuste viikoista muutaman kuukauteen.

Tutkimusta tarvitaan

Olemme vastikään aloittaneet tutkimuksen, jossa vertaillaan ihmisten ja koirien osteosarkoomia. Aikaisemmissa tutkimuksissa on todettu samankaltaisuuksia kasvaimen käyttäytymisessä, kliinisissä oireissa, mikroskooppinäkökymässä ja solujen sisäisissä muutoksissa.

OS on koirien tavoin myös ihmisillä harvinainen. Se on lasten yleisin pahanlaatuinen luukasvain ja sen ilmaantuminen liittyy usein murrosiän kasvupyrähdykseen. OS leviää tyypillisesti keuhkoihin.



8. 8-vuotiaalla mustaterrierillä oli osteosarkooma alaleuan etuosassa. Kasvain (a) poistettiin onnistuneesti ja koira oli jo 2 viikkoa toimenpiteen jälkeen toipunut hyvin (b). Kuva: Eva Sarkiala

Hoitona käytetään yleensä yhdistelmäsolu- salpaajia ja leikkaushoitoa. Poistetun luun alue tulee ihmisillä korvata proteettisesti. Tämä on erityisen vaativaa kasvavassa luustossa ja etenkin kasvojen alueella.

OS-potilaiden ennuste on säilynyt melko muuttumattomana 1990-luvulta asti, viiden vuoden seurannassa elossa on noin 70 % potilaista. Taudin toteamishetkellä laajalle levinnyttä tai uusiutunutta tautia sairastavilla potilailla ennuste on kuitenkin ratkaisevasti huonompi. OS onkin yksi yleisimmistä kuolemaan johtavista syöpäkasvaimista lapsilla ja nuorilla.

Hankkeemme on monitieteellinen konsortiotutkimus, jossa kartoitamme sekä ihmisen että osteosarkoomaa sairastavien koirien avulla sairauden syntymekanismia, kulkua, geenivirheitä ja diagnostisia bio-

markkereita. Tutkimusryhmäämme kuuluu klinikkoja (lääkäreitä, hammaslääkäreitä ja eläinlääkäreitä), geneetikkoja, patologeja, biokemistejä, bioteknolojeja ja biomateriaalitutkijoita. Keräämällä potilailta kasvain- ja verinäytteitä pyrimme selvittämään OS:n kehittymistä ja kasvamista luussa kolmiulotteisen laboratorio-solunmallin avulla sekä syöpäsolujen geneettisiä muutoksia Hannes Lohen ryhmän kanssa. Rekisteritutkimuksen avulla yhdistämme sairauden esiintyvyyden, diagnostiikan ja hoitovasteen tuloksia.

Tutkimuksen tuloksia tullaan käyttämään potilaskohtaisen solusalpaajahoidon suunnittelussa ja etäpesäkkeiden varhaisessa diagnosoinnissa. Tämä tulee hyödyntämään sekä koira- että ihmispotilaita.

TUTKIMUSRYHMÄMME

Eläinlääkärit

Karoliina Autio, ELL, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri (sisätaudit ja syöpätaudit)
Eläinsairaala Evidensia Tammisto, Vantaa

Mikael Morelius, ELL, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri (kirurgia, ortopedia)
Sipoon pieneläinklinikka Morelius

Anu Saikku-Bäckström, ELT, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri (kirurgia, onkologia)
Eläinklinikka Livet, Espoo

Eva Sarkiala, Dos, ELT, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri, DiplAVDC, EVDC
(suu- ja hammassairauksien kansainvälinen erikoistumistutkinto)
Eläinsairaala Evidensia Tammisto, Vantaa

Pernilla Syrjä, ELT, patologian erikoiseläinlääkäri, DECVP
Helsingin yliopisto, Eläinlääketieteellinen tiedekunta

TMC-ryhmä, Biomedicum, Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

Riitta Seppänen-Kaijansinkko, Prof, LT, HLL, erikoislääkäri ja erikoishammaslääkäri,
tutkimusryhmän johtaja

Bettina Mannerström, Dos, FT, solututkimuksen johtaja

Milla Lampinen, FT, tutkijatohtori

Snehadri Sinha, MSc, väitöskirjatutkija

Prof. Hannes Lohen tutkimusryhmä
Genetiikka

JOS HALUAT OSALLISTUA TUTKIMUKSEEMME

1. Mikäli koirallasi on aiemmin todettu osteosarkooma JA geeninäyte Hannes Lohen ryhmälle on otettu, lähetätkö koiran tunnistetiedot (Mieluiten kopio rekisteritodistuksesta, jos ei saatavilla niin rekisterinumero ja/tai tunnistusmerkintä) TMC-ryhmälle
2. Jos koirallasi nyt todetaan osteosarkooma ja haluat tietää lisää tutkimuksesta tai lahjoittaa koiran kudokset ja verinäytteen tutkimuksellemme, otatko suoraan yhteyttä sähköpostitse

Lisätietoja: TMC-ryhmä / Riitta Seppänen-Kaijansinkko
riitta.seppanen-kaijansinkko@helsinki.fi



Tiuku

Tiuku syntyi 16.9.2009. Sillä todettiin noin 4 kuukauden iässä vasemmassa takajalassa vakava-asteinen patella luksaatio, polvi oli pahasti epämuodostunut. Oikean jalan polvikaan ei täysin normaali ollut, mutta sillä pärjäsi. Vasen polvi leikattiin, se tarvitsi pitkän kuntouksen. Jalka toimi lähinnä kävelykepin tavoin, sille ei koskaan voinut täysin varata.

Tiuku oli noin 3-vuotias, kun se sai ison epilepsia-kohtauksen. Toisen, vähän lievemmän se sai pari vuotta myöhemmin. Lisäksi sillä oli outoja ”haahuilu” kohtauksia. Aikanaan näiden ”haahuilu” kohtauksen takia tehtiin tutkimuksia ja verikokeissa kävi ilmi, että Tiukulla oli kilpirauhasen vajaatoiminta. Tiuku oli luonteeltaan mahdollottoman kiltti ja iloinen, elämänmyönteinen koira.

Vähän yli 6-vuotiaana Tiuku sai yllättäen aggressiivisen kohtauksen ja kävi sa-

massa laumassa elävän tätinsä päälle ilman mitään näkyvää syytä. Mietin johtuiko aggressio mahdollisesti epilepsiasta. Tiuku meni sitten kokeeksi kaverille ainoaksi koiraksi asumaan. Se sopeutui hyvin ja sai tavallaan jatkoajan. Noin 7 kuukautta myöhemmin sillä kipeytyi vasen etujalka. Varattiin suoraan ortopedille aika ja jalka kuvattiin. Löytyi osteosarkooma. Amputaatio ei tullut kyseeseen Tiukun ollessa jo valmiiksi invalidi saman puolen takajalastaan. Ainoa vaihtoehto oli siis eutanasia, joka toteutettiin samalla käynnillä tuolloin 10.8.2016

Paljon olen miettinyt Tiukun elämän merkitystä, kun sillä oli niin paljon sairauksia. Mutta ehkä näin vuosien kuluttua, kuolemansa jälkeen, se voi osaltaan auttaa tässä tutkimuksessa.

Moona